

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 62-149677

(43)Date of publication of application : 03.07.1987

(51)Int.Cl.

C07D491/056

(21)Application number : 60-291519

(71)Applicant : MITSUBISHI CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 24.12.1985

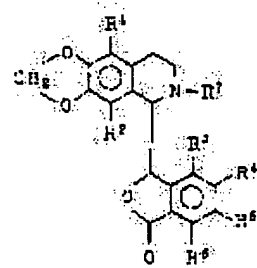
(72)Inventor : Ooba Masahide

(54) PURIFICATION OF CRUDE AMINATED PHTHALIDE-ISOQUINOLINE COMPOUND

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a high-quality aminated phthalide isoquinoline compound, by recrystallizing a crude aminated phthalide isoquinoline compound using an aromatic hydrocarbon and/or acetic acid alkyl ester.

CONSTITUTION: A crude aminated phthalide isoquinoline compound can be purified by recrystallizing a crude crystal of 1RS-3'RS epi-isomer of an amino compound of formula (R¹ and R² are H or lower alkoxy; at least one of R³WR⁶ is amino and the others are H or lower alkoxy; R⁷ is lower alkyl) using a 6W8C aromatic hydrocarbon (e.g. toluene) and/or acetic acid 1W5C alkyl ester (e.g. ethyl acetate).



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭62-149677

⑬ Int.Cl.¹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和62年(1987)7月3日

C 07 D 491/056

7169-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 粗アミノ化フタライドーイソキノリン類の精製法

⑯ 特 願 昭60-291519

⑰ 出 願 昭60(1985)12月24日

⑱ 発 明 者 大 場 庄 英 茨城県鹿島郡波崎町大字砂山14番地 三菱化成工業株式会社
鹿島工場内

⑲ 出 願 人 三菱化成工業株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号

⑳ 代 理 人 弁理士 長谷川 一 外1名

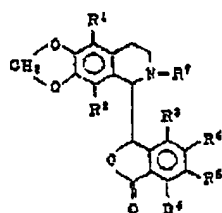
明 細 書

1 発明の名称

粗アミノ化フタライドーイソキノリン類の精製法

2 特許請求の範囲

(1) 下記一般式〔I〕



.....〔I〕

(式中、 R^1 及び R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は少なくとも一つがアミノ基であり、残りが水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示す。)で表わされるアミノ化合物の/RS- R^7 RSエビ体の粗結晶を芳香族炭化水素(炭素数 ≤ 10)及び/又は酢酸のアル

キルエステル類(アルキル基の炭素数は ~ 10)を用いて再結晶することを特徴とする粗アミノ化フタライドーイソキノリン類の精製法。

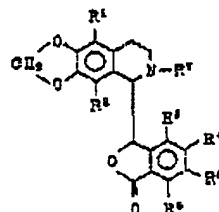
3 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は粗アミノ化フタライドーイソキノリン類の精製法に関する。

(従来の技術)

下記一般式〔I〕



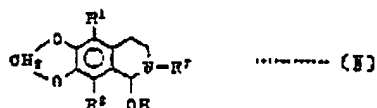
.....〔I〕

(式中、 R^1 及び R^2 は水素原子又は低級アルコキシ基を示し、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は少なくとも一つがアミノ基であり、残りが水素原子又は

特開昭62-149677 (2)

低級アルコキシ基を示し、 R^7 は低級アルキル基を示す。)で表わされるアミノ化合物のノボス- β - β' -エピ体(以下A体と言う)は、肝機能改善薬又は抗アレルギー薬として有用である。

このアミノ化合物のA体は例えば、下記一般式(I)

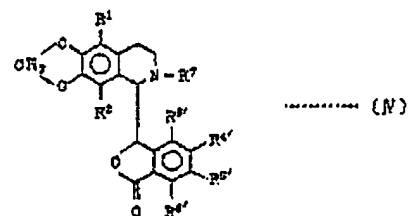


(式中、 R^1 、 R^2 及び R^7 は前記一般式(I)における同じ意味を有する。)で表わされるテトラヒドロイソキノリン類と、下記一般式(II)



(式中、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、アミノ基がニトロ基に変わることを除いては、前記一般式(I)におけるそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同じ意味を有する。)で表わされるニトロ化合物を得、次いで、これを還元することにより製造されるが、前記の縮合反応ではA体のみならず、ノボス- β - β' -エピ体(以下B体と言う)も同時に生成するので、通常、前記一般式(II)のニトロ化合物の還元反応の前段にB体をA体に変換するためのエピメル化処理が施される。

を有する。)で表わされるニトロフタリド類とを縮合させて下記一般式(N)



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、アミノ基がニトロ基に変わることを除いては、前記一般式(I)におけるそれぞれ R^1 、 R^2 、 R^7 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^6 と同じ意味を有する。)で表わされるニトロ化合物を得、次いで、これを還元することにより製造されるが、前記の縮合反応ではA体のみならず、ノボス- β - β' -エピ体(以下B体と言う)も同時に生成するので、通常、前記一般式(II)のニトロ化合物の還元反応の前段にB体をA体に変換するためのエピメル化処理が施される。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明で対象となるアミノ化合物のA体結晶は通常薄層クロマトグラフィーで検出される約0.4μmの結晶不明の不純物(以下imp-1と呼ぶ)を含む結晶であり、例えば、前記一般式(II)のテトラヒドロイソキノリン類と前記一般式(III)のニトロフタリド類とを縮合して得た前記一般式(N)のニトロ化合物を還元した後、エピメル化するか、又は、エピメル化した後、還元することにより得られる結晶が得られる。テトラヒドロイソキノリン類とニトロフタリド類との縮合反応は通常、メタノール、エタノールなどのアルコール溶液中で、0℃〜100℃で、好ましくは40〜60℃の温度にて1〜3時間加熱反応させることにより実施される。縮合反応により得たニトロ化合物の還元方法としては、通常ニトロ化合物を例えばメタノール、エタノール、アセトン、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの水と相溶性のある有機溶媒又はその水溶液中にて、0℃〜100℃で、

しかしながら、上述の方法により得られる前記一般式(I)のアミノ化合物のA体結晶は、主として還元反応で関与する構造不明の不純物を微量含むが、医薬原料としてはできるだけ不純物のない結晶を結晶が要求される。

(発明が解決しようとする問題点)

本発明者等は、上記実情に鑑み、前記一般式(I)のアミノ化合物のA体結晶を精製する方法につき種々検討した。

(問題点を解決するための手段)

その結果、結晶中の不純物は、特定の結晶により再結晶した場合に限り、不純物が著しく減少することを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明の要旨は、前記一般式(I)のアミノ化合物のA体粗結晶をトルエン等の芳香族炭化水素(炭素数6〜8)及び/又は酢酸エチル等の酢酸のアルキルエステル類(アルキル基の炭素数1〜3)を用いて再結晶することを特徴とする粗アミノ化フタリド-イソキノリン類の精製法に存する。

特開昭62-149677 (3)

好ましくは $20 \sim 60$ ℃の温度において① Cu、Ni、Pd、Pt、Coなどの13族又は遷移金属触媒の存在下、 NaBH_4 、 LiBH_4 、 NaBH_3CN 、 NaBH_2U などの水素化金属ホウ素類を還元剤として還元する方法、② Zn、Fe、Snなどの金属又はその塩と塩酸などの酸の組合せよりなる還元剤を用いて還元する方法、又は③ Pt、Pdなどの白金族触媒を用いて水素により還元する方法などが挙げられる。また、ニビメル化の方法としては、通常、A体とB体との混合物よりなる結晶を苛性ソーダ、苛性カリなどのアルカリの存在下、メタノール、エタノール、プロペノールなどの脂肪族アルコール溶媒中で、 $20 \sim 100$ ℃、好ましくは $50 \sim 80$ ℃の温度で $2 \sim 20$ 時間、撹拌する方法が挙げられ、この処理によりB体の大部分がA体に置換され、しかも、A体のみが結晶として析出する。なおニビメル化を還元反応の前に実施する場合も、ニビメル化の条件は同様で差し支えない。

本発明では上述のような粗結晶を芳香族炭化

水素（炭素数 $6 \sim 8$ ）及び／又は酢酸のアルキルエステル類（アルキル基の炭素数 $1 \sim 5$ ）を用いて再結晶することにより、精製された結晶を回収することを必須の条件とするものである。すなわち、この精製法に取り、粗結晶中の不純物（ $1p-1$ ）が良好に除去され、高品質の結晶が得られる。

本発明の精製法では触媒の使用量は通常 $2 \sim 10$ 重量倍、好ましくは $3 \sim 6$ 重量倍であり、この量があまり少ないと結晶を良好に溶解することができず、逆にあまり多いと後から精製結晶を回収する際の操作が面倒となるので好ましくない。再結晶の操作は、通常、所定の有価触媒に対象結晶を加え、例えば $60 \sim 100$ ℃の温度に加熱することにより結晶を完全溶解し、次いでこの混合物を 20 ℃以下、好ましくは 10 ℃以下の温度に冷却することにより実施される。ここで析出した結晶は常法によつて押通、洗浄し回収できる。この再結晶による精製は単独でも効果があるが、同一溶媒又は他の溶媒で

上述した精製法を繰り返すとより良好な結果が得られる。

（発明の効果）

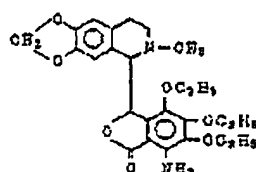
本発明によれば、前記一般式(1)のアミノ化合物のA体結晶中に含有される不純物（ $1p-1$ ）を効果的に除去することができ、例えば不純物の量が 0.1% 以下という高品質の結晶が得られる。

（実施例）

次に本発明を実施例により具体的に説明するが、本発明はその要旨を越えない限り以下の実施例に限定されるものではない。

実施例1

撹拌機及び温度調節部を有する 200ml ガラス製容器に下記構造式



で置換されるアミノ化合物のA体結晶（不純物 $1p-1$ を約 0.5% を含む） 20g とトルエン 60ml を仕込み、 90 ℃で溶解することにより完全溶解した後、次いで混合物を 10 ℃に冷却する。

次いで、析出した精製結晶を 10 ℃以下、更にトルエン 20ml で洗浄した後、乾燥して回収した。

このようにして回収した結晶につき薄層クロマトグラフィーにて不純物の量を測定したところ第1段に示す結果を得た。

なお、上記のアミノ化合物のA体は、前記一般式(1)において R^1 が水素、 R^2 がメトキシ基、 R^3 がメチル基であるテトラヒドロイソキノリン（コタルエン）と前記一般式(2)において、 R^4 、 R^5 、 R^6 がエトキシ基で R^7 がエトキシ基であるエトヒフタライドとをメタノール溶液中、 60 ℃の温度にて混合反応させた後、この混合（A体：B体比 $2:1$ ）をメタノール溶液中、酢酸銅触媒を用いて、 10 ℃の温度にて、水素化ホウ素ナトリウムにより還元反応し、

特開第62-149677 (4)

次いで、得られた前記有機液状のアミノ化合物の結晶をカセイソーダ水溶液を含むメタノール溶液中で60℃の温度にてエビメル化することにより得たものである。

実施例2

実施例1の方法によつて得た結晶に対し、再度実施例1の方法を繰返して行つた結果を第1表に示す。

実施例3

実施例1の方法において、原料の粗結晶20gを酢酸エチル/20ccと混合し、撹拌下70℃のリアフラックス温度まで加熱することにより結晶を完全溶解し、次いでこれを10℃に冷却し、析出した結晶をろ過し、更に酢酸エチル20ccで洗浄した後、乾燥した場合の結果を第1表に示す。

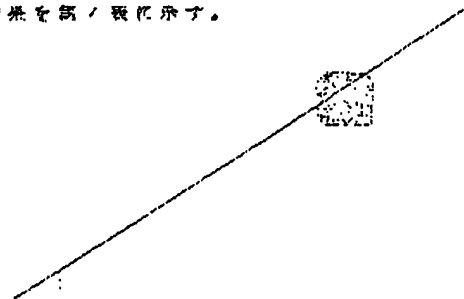
比較例1

実施例1の方法において、原料の粗結晶20gをアセトン/40ccと混合し、撹拌下56℃の温度まで加熱することにより結晶を完全

溶解し、次いでこれを10℃に冷却し、析出した結晶をろ過し、更にアセトン20ccで洗浄した後、乾燥した場合の結果を第1表に示す。

比較例2

撹拌機及び温度調節器を有する1リットルガラス製容器に実施例1で用いたのと同じアミノ化合物の4体結晶20gと、塩化メチレン/60ccを仕込み、常温にて撹拌することにより完全溶解する。次いで混合液にメタノールを400ccを加えてから減圧加熱で溶媒量が1/5に減圧濃縮させた。次いで混合液を20℃に冷却し、析出した粗製結晶をろ過し、更にメタノール60ccで洗浄した後乾燥して回収した。この場合の結果を第1表に示す。



した時主スポットの上に不純物スポットを認める。

第1表

試	使用溶媒	原料中の不純物 mg (1g-1)	精製結晶中の 不純物 mg (1g-1)
実施例1	トルエン	約0.6mg	約0.1mg
12	トルエン(2回再結晶)	約0.6mg	検出限界以下 (0.05mg)
13	酢酸エチル	約0.6mg	約0.1mg
比較例1	アセトン	約0.6mg	約0.5mg
12	塩化メチレン/メタノール	約0.6mg	約0.4mg

(注) 不純物の測定

試料0.10gをとり、クロロホルム2ccを加えて溶かし、試料溶液とする。試料溶液2ccを薄層クロマトグラフ用シリカゲル(蛍光剤入り)を用いて調製した薄層板にスポットする。次にヘキサノーテトラヒドロフラン溶液(2:1)を展開溶媒として約10cm展開した後、薄層板を風乾する。これに紫外線(主波長254nm)を照射

出 願 人 三菱化成工業株式会社

代 理 人 伊藤士 長谷川 一

所 在 地 名

